

Raport
Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości
Drobnoustrojów
Występowanie *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella pneumoniae*)
wytwarzających karbapenemazy typu New Delhi na terenie Polski
w I kwartale 2017 roku

Strategia regionalna kontroli rozprzestrzeniania
Enterobacteriaceae wytwarzających karbapenemazy
(ang. CPE- Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae*)

Opracowanie : Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów, Zakład Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej, Narodowy Instytut Leków, Zakład Mikrobiologii Molekularnej Narodowy Instytut Leków, Narodowy Program Ochrony Antybiotyków

Autorzy :

Dr n.med. Dorota Żabicka, KORLD, Zakład Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej NIL

Prof. dr hab. med Marek Gniadkowski, NPOA, Zakład Mikrobiologii Molekularnej NIL

Dr n.med. Tomasz Ozorowski, NPOA

Prof.dr hab. med Waleria Hryniewicz, NPOA, krajowy konsultant w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej

Warszawa , 15 czerwca 2017 r.

Raport został opracowany na podstawie analizy izolatów bakteryjnych i danych przesyłanych przez laboratoria mikrobiologiczne do Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów .

Strategia regionalna kontroli rozprzestrzeniania się pałeczek *Enterobacteriaceae* wytwarzających karbapenemazy (CPE, ang Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae*) została opracowana na podstawie zaleceń Centrum Kontroli Chorób (CDC) w Atlancie oraz wyników badań wskazujących na znaczenie regionalnej współpracy.

Występowanie pałeczek Enterobacteriaceae (*Klebsiella pneumoniae*) wytworzących karbapenemazy typu New Delhi na terenie Polski w I kwartale 2017 roku

Dane zawarte w raporcie przedstawiają liczbę pacjentów, u których stwierdzono szczepy Enterobacteriaceae, w olbrzymiej większości *Klebsiella pneumoniae*, produkujące karbapenemazy typu New Delhi, liczbę ośrodków, w których te drobnoustroje zidentyfikowano, oraz stosunek liczby izolatów wyhodowanych w wyniku prowadzenia badań przesiewowych do liczby izolatów otrzymanych w toku badań wykonywanych jako diagnostyka zakażenia. W analizie liczone są tylko nowe przypadki NDM (tzn. niestwierdzone w okresach poprzednich).

Należy założyć, że skuteczność kontroli rozprzestrzeniania się CPE jest określana za pomocą dwóch parametrów:

- dynamiki okresowych zmian liczby pacjentów z CPE w danym szpitalu oraz regionie
- stosunku liczby szczepów izolowanych w badaniach przesiewowych do liczby izolatów uzyskanych w badaniach wykonywanych jako diagnostyka zakażenia. W regionach, w których skutecznie kontrolowano rozprzestrzenianie się CPE, ok. 82-87% szczepów zidentyfikowano po raz pierwszy w badaniach przesiewowych [1,2].

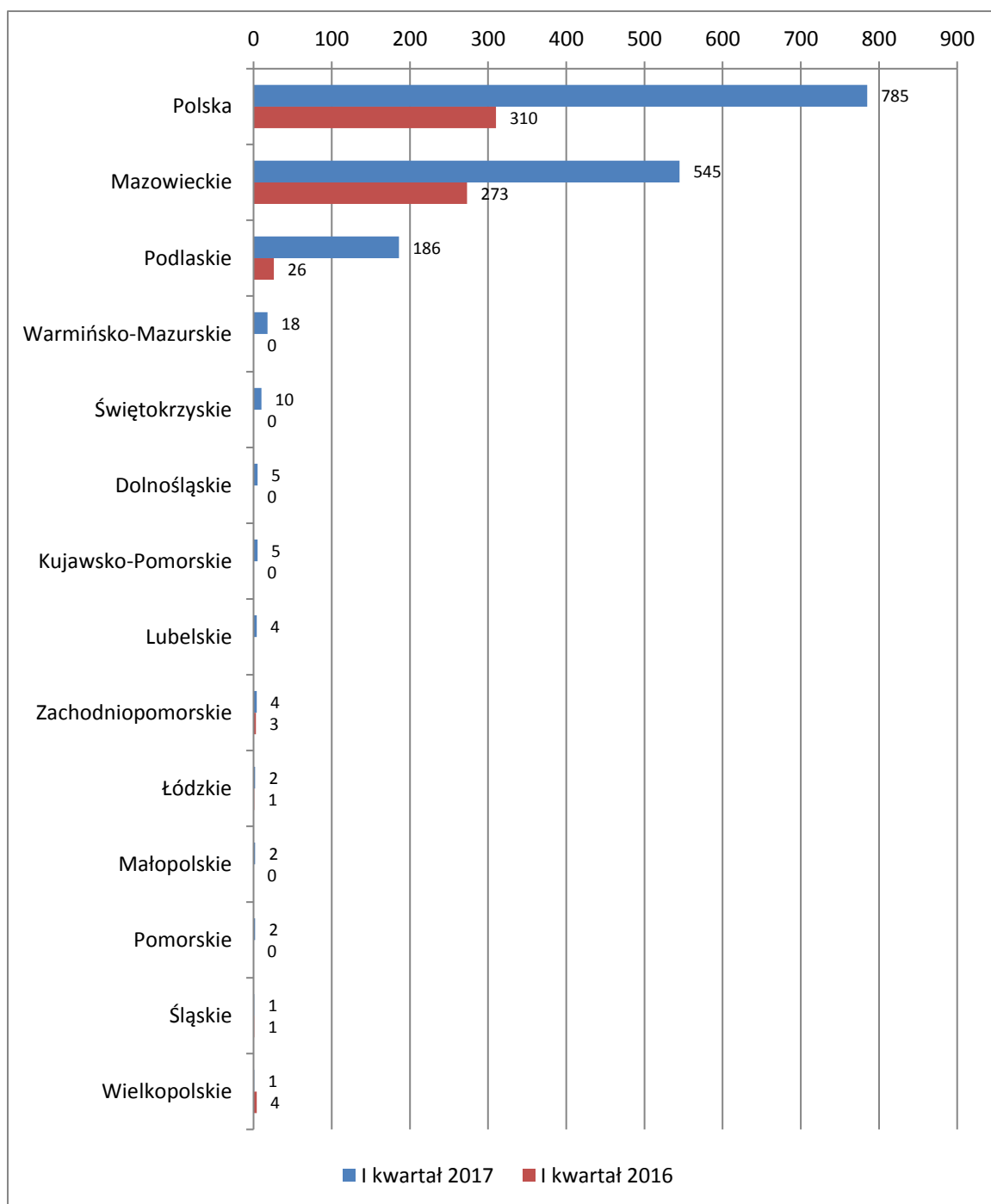
Tabela 1. Liczba pacjentów, u których stwierdzono szczepy *Enterobacteriaceae*, głównie *Klebsiella pneumoniae* NDM (+) w I kwartale 2017 roku.

Województwo	Liczba pacjentów
Mazowieckie (Warszawa i okolice)	545 (403)
Podlaskie	186
Warmińsko-mazurskie	18
Świętokrzyskie	10
Dolnośląskie	5
Kujawsko-pomorskie	5
Lubelskie	4
Zachodniopomorskie	4
Łódzkie	2
Małopolskie	2
Pomorskie	2
Śląskie	1
Wielkopolskie	1
Ogółem	785

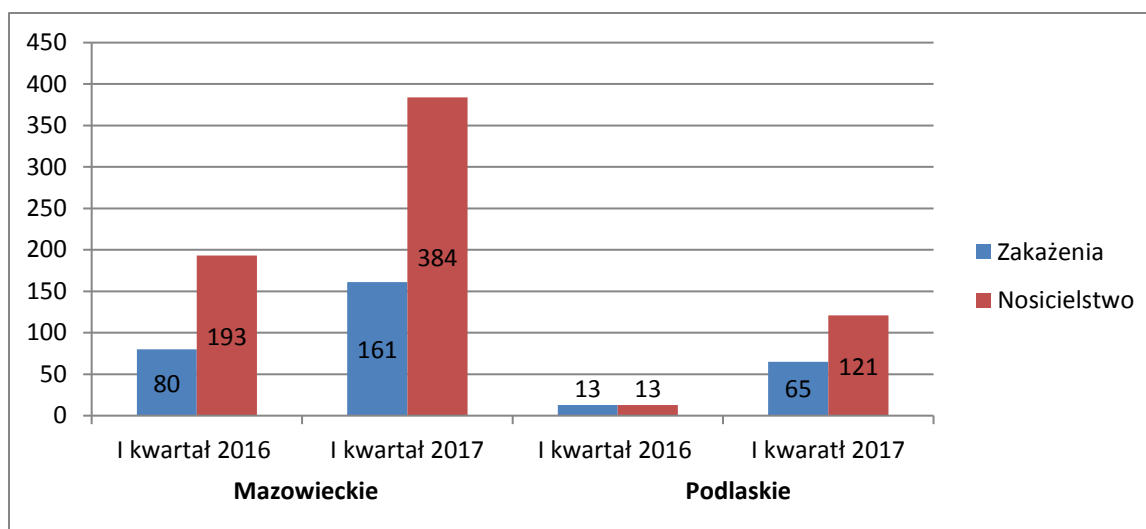
Tabela 2. Stosunek izolatów NDM(+) identyfikowanych w badaniach przesiewowych do izolatów otrzymanych w badaniach diagnostycznych, liczba ośrodków, w których zidentyfikowano szczepy NDM (+) na terenie poszczególnych województw

Województwo	Stosunek izolatów: badania przesiewowe : diagnostyka zakażenia	Liczba szpitali, ZOL, DOS/DPS	Liczba miejscowości ¹
Mazowieckie (Warszawa i okolice)	70,5% : 29,5% (69,7% : 30,3%)	74 (48)	31 (+2)
Podlaskie	64,8% : 35,2%	17	11 (+2)
Warmińsko-mazurskie	52,9% : 47,1%	7	6
Świętokrzyskie	88,9% : 11,1%	3	3
Dolnośląskie	50,0% : 50,0%	3	2
Kujawsko-pomorskie	100% : 0%	2	2
Lubelskie	66,7% : 33,3%	2	2 (+1)
Zachodniopomorskie	50,0% : 50,0%	4	3
Łódzkie	0% : 100%	1	1 (+1)
Małopolskie	50,0% : 50,0%	2	1
Pomorskie	0% : 100%	2	2
Śląskie	0% : 100%	1	1
Wielkopolskie	100% : 0%	1	1
Ogółem	68,9% : 31,1%	119	68 (+6)

¹ –w nawiasach podano liczby miejscowości w poszczególnych województwach, w których zidentyfikowano pacjentów z pałeczkami jelitowymi NDM(+) wyłącznie w leczeniu otwartym



Wykres 1. Porównanie liczby pacjentów z *Enterobacteriaceae*, głównie *K. pneumoniae*, NDM (+) w I kwartale 2016 roku oraz w I kwartale 2017 roku



Ryc. 1. Liczba pacjentów z zakażeniami i nosicielstwem w województwach, w których stwierdzone jest epidemiczne rozprzestrzenianie się *K. pneumoniae* NDM (+), w I kwartale 2016 oraz I kwartale 2017 roku.

Wnioski

- W I kwartale 2017 roku, w porównaniu z I kwartałem 2016 roku, stwierdzono wzrost liczby potwierdzonych przypadków Enterobacteriaceae, głównie *K. pneumoniae*, NDM(+) na terenie całego kraju o ok. 150 %.
- Najistotniejsze zmiany stwierdzone w porównaniu obu kwartałów:
 - 1) zwiększenie liczby województw, w których stwierdzono przypadki pałeczek NDM+ z 8 do 13
 - 2) na terenie poszczególnych województw:
 - Mazowieckie: wzrost z 273 do 545 przypadków tj o ok. 100%, przy tych samych relacjach między liczbą badań przesiewowych i badań diagnostycznych,
 - Podlaskie: wzrost z 26 do 186 przypadków; wyraźnej zmianie uległy relacje między badaniami przesiewowymi, a badaniami diagnostycznymi, ze znacznym zwiększeniem liczby przypadków w badaniach przesiewowych, co wskazuje na lepsze niż w 2016 roku przestrzeganie wskazań do wykonywania badań przesiewowych,
 - Na podstawie badań genetycznych, wykonanych na materiale zebrany w latach 2012-2016 [3,4] , należy przyjąć, że na terenie województw mazowieckiego i podlaskiego ma miejsce epidemiczne rozprzestrzenianie się pałeczek *K. pneumoniae* wytwarzających karbapenemazę typu New Delhi,
 - Obserwuje się wyraźny wzrost liczby przypadków NDM na terenie województwa warmińsko-mazurskiego,
 - Stwierdza się wyraźny wzrost liczby przypadków NDM na terenie województwa świętokrzyskiego, ze zdecydowaną większością przypadków zidentyfikowanych w badaniach przesiewowych.

- Na podstawie oceny sytuacji epidemiologicznej poszczególnych województw, za zasadne należy uznać utrzymanie zaleceń Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków i Państwowej Inspekcji Sanitarnej z 2016 roku, określających wskazania do wykonywania badań przesiewowych w kierunku CPE przy przyjęciu do szpitala na terenie całej Polski u pacjentów, u których w wywiadzie jest stwierdzane:
 - hospitalizacja w ciągu ostatniego roku w szpitalach woj. mazowieckiego : należy podkreślić że jak wskazuje piśmiennictwo po 6 miesiącach 35-65% pacjentów jest nadal nosicielami CPE, a po 12 miesiącach 25-39% chorych [5-8]
 - pobyt w ciągu ostatniego roku w placówkach opieki długoterminowej
 - wcześniejsze zakażenie/nosicielstwo CPE (NDM, KPC lub OXA-48)
 - pobyt w ciągu ostatniego roku, a zwłaszcza kontakt z opieką medyczną w regionach o wysokiej zapadalności na zakażenia wywoływane przez CPE (południowa Azja, Bliski Wschód, północna Afryka, południowa Ameryka)
- Ponadto, na terenie woj. podlaskiego należy wykonywać badania u pacjentów ponownie przyjmowanych do szpitala, którzy byli hospitalizowani w ciągu ostatniego roku na terenie tego województwa
- Należy zaznaczyć, że sytuacja może się zmienić w ciągu najbliższych 6-12 miesięcy, co może stanowić powód do zmiany wskazań do prowadzenia badań przesiewowych, również u pacjentów hospitalizowanych na terenie innych województw

Perspektywy

Należy zaznaczyć, że istnieją mocne dowody potwierdzające skuteczność działań zmierzających do ograniczenia rozprzestrzeniania CPE, również na terenie polskich szpitali. Wybór działań zmierzających do ograniczenia rozprzestrzeniania się CPE powinien wynikać z aktualnej sytuacji epidemiologicznej w danym regionie.

Za najważniejsze zadania należy uznać:

- zatrzymanie rozprzestrzeniania się *K. pneumoniae* NDM(+) na terenie szpitali Warszawy i woj. mazowieckiego oraz woj. podlaskiego,
- przygotowanie pozostałych województw do wczesnego wykrywania i wygaszania problemu CPE.

Aktualnie pojawianie się CPE w innych województwach może wynikać głównie z migracji pacjentów z woj. mazowieckiego. W sytuacji dalszego wzrostu liczby przypadków na terenie tego województwa należy spodziewać się przejścia z sytuacji epidemicznego rozprzestrzeniania w stadium stałego, endemicznego występowania *K. pneumoniae* NDM(+) (i innych Enterobacteriaceae).

Na podstawie danych z dwóch symulacji dynamiki regionalnego występowania Enterobacteriaceae wytwarzających karabapenemazy należy założyć, że jeżeli rozprzestrzenianie się drobnoustrojów NDM(+) nie zostanie powstrzymane na terenie warszawskich (i mazowieckich) szpitali, to należy spodziewać się w tym regionie dalszego wzrostu liczby identyfikowanych przypadków do wartości docelowej ok. 15% hospitalizowanych pacjentów, u których stwierdzane będzie nosicielstwo lub zakażenia szczepami NDM (+) [9,10].

Piśmiennictwo

1. Schwaber i wsp.: An ongoing national intervention to contain the spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *Clin Infect Dis* 2014;58:697-703
2. Wojewódzka Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Poznaniu: dane z regionu Wielkopolski ,www.wsse-poznan.pl
3. Baraniak A., i wsp. NDM-producing Enterobacteriaceae in Poland, 2012-14: inter-regional outbreak of *Klebsiella pneumoniae* ST11 and sporadic cases, *Antimicrob Chemother* 2016; 71:85-91
4. Machulska M., i wsp.: dane niepublikowane
5. Lubbert Ch. i wsp.: Long-term carriage of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-2-producing *K pneumoniae* after a large single-center outbreak in Germany, *Am J Infect Control* 2014;42:376-380
6. Feldman N., i wsp.: Gastrointestinal colonization by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* following hospital discharge: duration of carriage and risk factors for persistent carriage. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19:E190–6.
7. Zimmerman F., i wsp.: Duration of carriage of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* following hospital discharge. *Am J Infect Control* 2013; 41:190–4.
8. Bar-Yoseph B., i wsp.: Natural history and decolonization strategies for ESBL/carbapenem-resistant Enterobacteriaceae carriage: systematic review and meta-analysis , *J Antimicrob Chemother* 2016;71:2729-39
9. Slayton i wsp.: Vital Signs: estimated effects of a coordinated approach for action to reduce antibiotic-resistant infections in Health Care Facilities — United States, *MMWR* 2015;64;30:826,
10. Lee i wsp.: The potential trajectory of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, an emerging threat to Health-Care Facilities, and the Impact of the Centers for Disease Control and Prevention Toolkit, *Am J Epidemiol* 2016;183:471-479

Strategia regionalna kontroli rozprzestrzeniania *Enterobacteriaceae* produkujących karbapenemazy (ang. CPE- Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae)

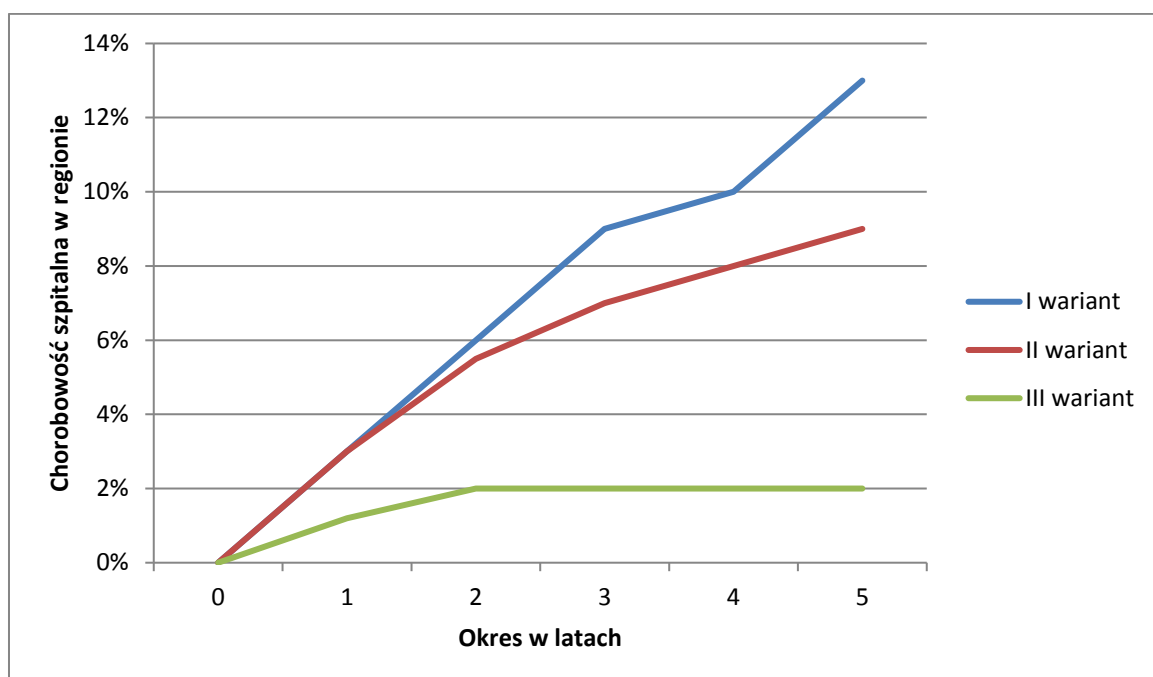
Zapobieganie rozprzestrzeniania CPE odbywa się na dwóch płaszczyznach:

- Działań szpitala: opierają się one na działaniach uniwersalnych oraz działaniach ukierunkowanych na kontrolę CPE
 - Działania uniwersalne: celem jest przerywanie dróg transmisji drobnoustrojów między pacjentami; są stosowane wobec wszystkich chorych i należy do nich: higiena rąk, przestrzeganie zasady „nic poniżej łokci”, ograniczenia noszenia i dekontaminacja przedmiotów podręcznych, dekontaminacja środowiska szpitalnego, racjonalne stosowanie antybiotyków
 - Działania ukierunkowane na CPE: prowadzenie badań przesiewowych oraz izolacja chorych z CPE
- Działań regionalnych koordynowanych przez Wojewódzką Stację Sanitarno-Epidemiologiczną



Ze względu na częste migracje pacjentów między szpitalami województwa, problemy epidemiologiczne jednego szpitala mogą zostać szybko przeniesione na inne szpitale [1-5]. Ograniczanie rozprzestrzeniania CPE powinno odbywać się jako skoordynowane działania regionalne. Celem działań regionalnych jest wdrożenie jednolitych zasad postępowania we wszystkich szpitalach regionu, monitorowanie rozprzestrzeniania CPE z informacją zwrotną, współpraca między ośrodkami w zakresie wymiany informacji o przenoszeniu pacjentów z CPE [6-11]. W 2012 roku Centers for Diseases Control opracowało zalecenia ograniczania rozprzestrzeniania CPE z uwzględnieniem sytuacji epidemiologicznej w danym regionie [12]

Ryc 1. Regionalne rozprzestrzeniania CPE w zależności do trzech wariantów postępowania [13]



Model regionalny: symulacja regionalna dla sieci 10 szpitali [13]

Chorobowość szpitalna: zarówno kolonizacja jak i zakażenia, liczba chorych z CPE w danym roku do całej hospitalizowanej populacji w danym roku

- I wariant: typowe podejście jak wobec innych drobnoustrojów tj. identyfikacja i izolacja pacjentów z CPE
- II wariant: działania intensyfikowane, szpitale wdrażają dodatkowo badania przesiewowe, jednakże działają niezależnie
- III wariant: w regionie zostają wdrożone skoordynowane działania zapobiegające rozprzestrzenianiu CPE

Narodowy Program Ochrony Antybiotyków zaleca aby na terenie województw, w których stwierdzono występowanie CPE w kilku szpitalach, powołać regionalne zespoły ds. ograniczania rozprzestrzeniania CPE.

Skład zespołów

1. Przedstawiciele Wojewódzkiej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej: działania regionalne są koordynowane przez WSSE
2. Przedstawiciele zespołów kontroli zakażeń szpitalnych reprezentujących szpitale najbardziej narażone na wystąpienie problemów epidemiologicznych CPE
3. Konsultanci wojewódzcy dla dziedzin istotnych dla kontroli CPE, w tym w dziedzinie mikrobiologii, pielęgniarstwa epidemiologicznego, zdrowia publicznego, chorób zakaźnych
4. Przedstawiciel Wydziału Zdrowia Urzędu Wojewódzkiego
5. Inne osoby, których zaangażowanie może zostać wykorzystane w celu ograniczania CPE

Tabela. Zadania zespołu

	Zadanie	Cele działania
1	Ocena możliwości diagnostycznych CPE	Ocena metodologii oraz kosztów badań przesiewowych w kierunku CPE (w szczególności w szpitalach, które współpracują z laboratoriami zewnętrznymi), dostęp do testów potwierdzania NP., ocena przestrzegania wskazań do prowadzenia badań przesiewowych
2	Monitorowanie przypadków CPE	Wystosowanie do dyrektor szpitali oraz laboratoriów mikrobiologicznych zaleceń zgłaszania każdego przypadku CPE. Ustalenie regionalnych wskazań do wykonywania badań przesiewowych przy przejściu do szpitala. Opracowanie formularzy zgłoszenia CPE, w minimalnym zakresie określających oprócz danych pacjenta również doby hospitalizacji, w której stwierdzono CPE .
3	Weryfikacja przestrzegania zaleceń MZ	Państwowa Inspekcja Sanitarna weryfikuje przestrzeganie zaleceń Ministerstwa Zdrowia w zakresie postępowania w przypadku identyfikacji CPE. Państwowa Inspekcja Sanitarna weryfikuje przygotowanie szpitala do problemu CPE w zakresie uniwersalnych dróg przerywania transmisji drobnoustrojów.
4	Opracowywanie publicznych raportów	W określonych przedziałach czasowych WSSE opracowuje i upublicznia raporty z występowania CPE w regionie. Wzorem innych krajów należy rozważyć umieszczanie w raportach nazw szpitali, w których wystąpił problem CPE oraz metod zapobiegania rozprzestrzeniania CPE jakie zostały wdrożone [13]
5	Zapewnienie przepływu informacji między szpitalami i innymi placówkami	Spotkania z zespołami kontroli zakażeń szpitalnych celem przedstawiania informacji o aktualnej sytuacji występowania CPE w regionie. Weryfikacja wymiany informacji między szpitalami o przekazaniu pacjenta CPE lub identyfikacji CPE u pacjenta przekazanego z innego ośrodka. Podejmowanie działań w przypadku odmowy hospitalizacji pacjentów z CPE.
6	Angażowanie liderów szpitali	Organizacja spotkań informacyjno-szkoleniowych dla zarządów szpitali, podkreślających konieczność jednolitego postępowania przez wszystkie szpitale, wsparcie merytoryczne dla wdrażania działań poprzez przygotowanie informacji dotyczących CPE przesyłanych administracji szpitala .

Tabela. Działania regionalne w zależności od aktualnej sytuacji epidemiologicznej

Opis	Województwa	Działania
<p>Województwa, w których CPE występuje powszechnie, tj. CPE występuje w wielu szpitalach w sposób regularny</p>	<p>Mazowieckie Podlaskie</p>	<p>Powołanie zespołu zadaniowego, koordynowanego przez WSSE. Powołanie i przygotowanie osób odpowiedzialnych za koordynację działań zabiegających rozprzestrzenianiu CPE</p> <p>Zaangażowanie dyrektorów szpitali: przygotowanie informacji dotyczących CPE, konieczności jednolitego postępowania przez wszystkie szpitale, wsparcie merytoryczne dla wdrażania działań. Bezpośrednia współpraca z administracją szpitala w celu identyfikacji i rozwiązywania przeszkód w ograniczaniu CPE</p> <p>Weryfikacja wdrożenia przez szpitale uniwersalnych zasad zapobiegania transmisji drobnoustrojów oraz działań ukierunkowanych w kierunku CPE.</p> <p>Wspieranie programów edukacyjnych w szpitalach, w których wystąpił problem CPE</p> <p>WSSE informuje laboratoria mikrobiologiczne oraz dyrektorów szpitali o konieczności zgłaszania każdego przypadku CPE</p> <p>Opracowywanie i upublicznianie stałych raportów o występowaniu CPE, wdrożonych działaniach naprawczych i efektach tych działań.</p>
<p>Województwa z niewielką liczbą przypadków CPE - w większości szpitali nie stwierdzono CPE, CPE pojawiło się w niewielkiej liczbie jednostek z możliwym powstaniem na ich terenie ognisk epidemicznych</p>	<p>Dolnośląskie Śląskie Warmińsko- Mazurskie Zachodniopomorskie Kujawsko-Pomorskie Łódzkie Świętokrzyskie Lubelskie Wielkopolskie Małopolskie Pomorskie</p>	<p>Powołanie regionalnego zespołu zadaniowego, koordynowanego przez WSSE.</p> <p>Bezpośrednia współpraca inspekcji sanitarnej ze szpitalami, w których stwierdzono problem CPE w celu szybkiego ograniczenia rozprzestrzeniania, stosowanie w tych jednostkach zasady: „szukaj i izoluj”, polegających na intensywnych badaniach przesiewowych, których celem jest identyfikacja nosicieli w wybranych oddziałach. Weryfikacja przestrzegania procedur zapobiegania CPE w tych jednostkach</p> <p>Weryfikacja przygotowania szpitali do problemu CPE: wdrożenie i przestrzeganie zaleceń prowadzenia ukierunkowanych badań przesiewowych</p> <p>WSSE informuje laboratoria mikrobiologiczne oraz dyrektorów szpitali o konieczności zgłaszania każdego przypadku CPE</p> <p>Informacje o występowaniu i rozprzestrzenianiu CPE powinny być regularnie przesyłane szpitalom w formie raportów oraz zaleceń postępowania. W raportach należy rozważyć również umieszczanie informacji o szpitalach, w których stwierdzono problem CPE i jak zostaje on rozwiązywany</p>

Opis	Województwa	Działania
Województwa, w których nie wystąpiły przypadki CPE	Opolskie, Lubuskie, Podkarpackie	Przygotowanie szpitali do pojawienia się problemu CPE w najbliższej przyszłości Podjęcie działań zmierzających do pozyskania informacji przez Państwową Inspekcję Sanitarną o każdym przypadku CPE, Ocena ryzyka przekazywania pacjentów z regionów, w których CPE występuje powszechnie: szpitale identyfikują jednostki, które mogą przyjmować pacjentów z tych obszarów Weryfikacja prowadzenia badań przesiewowych przez szpitale wobec pacjentów, u których stwierdzone są wskazania do ich wykonania zgodnie z zaleceniami NPOA /KORDL/Państwowej Inspekcji Sanitarnej Przesłanie informacji do dyrektorów szpitali o wadze problemu CPE Spotkania i szkolenia z zespołami kontroli zakażeń w celu oceny przygotowania do wystąpienia CPE

Szczegółowe zalecania postępowania w przypadku identyfikacji CPE umieszczone są na stronie Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków: www.antybiotyki.edu.pl, zakładka: karabapenemazy

Piśmiennictwo

1. Won S., i wsp.: Emergence and Rapid Regional Spread of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase–Producing Enterobacteriaceae, *Clin Infect Dis* 2011;53:532-40
2. Bilavsky E., i wsp.: How to stem the tide of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae?: proactive versus reactive strategies, *Curr Opin Infect Dis* 2010;23:327–331.
3. Glasner C., i wsp.: Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: a survey among national experts from 39 countries, *Euro Surveill* 2013;18:20525.
4. Bratu S., i wsp.: Rapid spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City: a new threat to our antibiotic armamentarium, *Arch Intern Med* 2005;165:1430–5
5. Smith D., i wsp.: Persistent colonization and the spread of antibiotic resistance in nosocomial pathogens: resistance is a regional problem, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:3709–14.
6. Lee BY, Bartsch SM, Wong KF, Yilmaz SL, Avery TR, Singh A, et al. Simulation shows hospitals that cooperate on infection control obtain better results than hospitals acting alone, *Health Aff (Millwood)* 2012;31:2295–303
7. Pfeiffer C., i wsp.: Establishment of a statewide network for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae prevention in a low incidence region, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35:356–61
8. Schwaber M., i wsp.: An ongoing national intervention to contain the spread of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, *Clin Infect Dis.* 2014;58:697–703
9. Munoz-Price L., i wsp.: Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases, *Lancet Infect Dis* 2013;13:785–796
10. Schwaber M., i wsp.: Containment of a countrywide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Israeli Hospitals via a nationally implemented intervention, *Clin Infect Dis* 2011;52:848–855

11. Fournier S, i wsp.: Long-term control of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae at the scale of a large French multihospital institution: a nine-year experience, France, 2004 to 2012. *Euro Surveill* 2014;19.
12. Centers for Disease control and Prevention. 2012 CRE Toolkit— guidance for control of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) [cited 2015 Mar 20]. <http://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/cre-toolkit/index.html>
13. Slayton i wsp.: Vital Signs: Estimated Effects of a Coordinated Approach for Action to Reduce Antibiotic-Resistant Infections in Health Care Facilities — United States, *MMWR* 2015;64;30:826,
14. Three years of Enhanced Surveillance of Multi-Drug Resistant *K. pneumoniae* (MDRKP) in Ireland: 2014– 2016. <https://www.hpsc.ie/az/microbiologyantimicrobialresistance/europeanantimicrobialresistancesurveillancesystemearss/referenceandeducationalresourcematernal/klebsiellapneumoniae/dataonmultidrugresistantkpneumoniae/file,15930,en.pdf>